

## СИНТЕЗ НОВЫХ ЦВИТТЕРИОННЫХ БЕНЗОИЛ(5-(ГАЛОГЕНМЕТИЛ)-5-МЕТИЛ-5,6-ДИГИДРОТИАЗОЛО[2,3-*b*])[1,3,4]ТИАДИАЗОЛ-4-ИЙ-2-ИЛ) АМИДОВ

*Н.М. Тарасова, Д.Г. Ким, В.В. Шарутин*

*Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия*

Синтез 5-(бензоиламино)-2-(металлилсульфанил)-1,3,4-тиадиазола (**2**) осуществлен при взаимодействии 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с металлилхлоридом в этаноле в присутствии этилата натрия и последующим ацилированием аминогруппы бензоилхлоридом. Впервые показано, что электрофильная циклизация тиадиазола (**2**) под действием иода и брома в дихлорметане протекает с образованием соответствующих производных 2-бензоиламино-5-галогенметил-5-метил-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия. При дальнейшем выделении продуктов реакции из ацетоновых растворов происходит дегидрогалогенирование с образованием бензоил(5-(галогенметил)-5-метил-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*])[1,3,4]тиадиазол-4-ий-2-ил)амидов, имеющих цвиттерионную природу. Строение полученных соединений исследовано методами ГХ-МС, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Кроме того, кристаллическая структура соединения **5a** также охарактеризована методом рентгеноструктурного анализа. Из данных PCA, проведенного при 293 К на автоматическом четырехкружном дифрактометре D8 Quest Bruker (двухкоординатный CCD – детектор,  $\text{MoK}_\alpha$ -излучение,  $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ , графитовый монохроматор), следует, что соединение **5a** кристаллизуется в моноклинной кристаллической решетке. Элементарная ячейка состоит из четырех формульных единиц состава  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{IS}_2\text{O}$ . Параметры ячейки цвиттериона **5a**:  $a = 9,768(5)$ ,  $b = 10,984(5)$ ,  $c = 14,299(6) \text{ \AA}$ ;  $\beta = 101,54(2)$  град.;  $V = 1503,2(12) \text{ \AA}^3$ . Кристаллическая структура соединения **5a** сформирована за счет внутри- и межмолекулярных коротких контактов  $\text{S1}\cdots\text{O1}$  ( $2,44 \text{ \AA}$ ),  $\text{O1}\cdots\text{C4}$  ( $2,44 \text{ \AA}$ ), а также большого количества слабых водородных связей  $\text{N}\cdots\text{H}-\text{C}$ ,  $\text{S}\cdots\text{H}-\text{C}$ ,  $\text{O}\cdots\text{H}-\text{C}$   $2,35-2,97 \text{ \AA}$ . Атом иода иодметилевого заместителя располагается над конденсированной гетероциклической системой, образуя единственный слабый внутримолекулярный контакт  $\text{I1}\cdots\text{C1}$  ( $3,66 \text{ \AA}$ ) с мостиковым атомом углерода тиазоло-тиадиазолиевой системы. Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов для структуры **5a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (№ 2168623; deposit@ccdc.cam.ac.uk; <https://www.ccdc.cam.ac.uk>).

*Ключевые слова:* 5-(бензоиламино)-2-(металлилсульфанил)-1,3,4-тиадиазол, 5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолий, бензоил(5-(галогенметил)-5-метил-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*])[1,3,4]тиадиазол-4-ий-2-ил)амид, синтез, строение, рентгеноструктурный анализ.

### Введение

Перспективы применения соединений ряда 1,3,4-тиадиола сложно переоценить. Электрондефицитный 1,3,4-тиадиазоловый цикл на сегодняшний день показан перспективным электроакцептором для создания люминесцентных материалов [1]. Кроме того, известна и постоянно пополняется достаточно обширная подборка фармакологически активных структур, содержащих 1,3,4-тиадиазоловый фрагмент [2–6]. Следует отметить, что среди соединений 1,3,4-тиадиазолов бензоиламинопроизводные показали значительные результаты в противодействии развитию раковых клеток [3, 7] и антидепрессивную активность [8]. Отдельно стоит выделить конденсированные гетероциклические системы 1,3,4-тиадиазола, среди которых присутствуют тиазоло[3,2-*a*]пиримидины и имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолы, обладающие противоопухолевым действием [9, 10], а также 1,2,4-триазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тиадиазолы с выраженной противораковой и противомикробной активностями [11, 12]. Авторы исследования [13] указывают на то, что внедрение цвиттерионных [1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидиния-2-тиолатов в нанопокртия ядро-оболочка

повышает степень защиты поверхностей медицинских инструментов от развития биопленок грибов рода *Candida*.

Данных о получении конденсированных систем 5,6-дигидро-2,3-б[1,3,4]тиадиазолия не так много в литературе, ранее галогенциклизацией соответствующих сульфанилалкенов были получены лишь некоторые производные данной системы [14]. Примечательно, что метод галогенциклизации является весьма удобным и перспективным в плане синтеза конденсированных гетротицических систем [15–22].

### Экспериментальная часть

#### Синтез 5-амино-2-(металлилсульфанил)-1,3,4-тиадиазола (2)

Растворяют 0,46 г Na (20 ммоль) в 20 мл EtOH, прибавляют 2,00 г (15 ммоль) 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (1) и 1,44 мл (15 ммоль) металлилхлорида. Раствор перемешивают в течение 14 ч, отфильтровывают от осадка, осадок промывают 10 мл EtOH. Растворитель отгоняют под вакуумом. Остаток растворяют в 2 мл HCl (36 %). Нейтрализуют концентрированным раствором щелочи до pH≈7, экстрагируют дихлорметаном (три порции по 20 мл). Объединенный экстракт промывают 10 мл раствора HCl (10 %), 10 мл воды и сушат над CaCl<sub>2</sub>. Растворитель отгоняют. Соединение 2 выделяют в виде желтого прозрачного масла массой 1,52 г (54 %). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, м. д., J/Гц): 4,94–4,92 (м, 1H, =CH<sub>2</sub>); 4,90–4,88 (м, 1H, =CH<sub>2</sub>); 3,70 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>); 1,86 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, м. д.): 170,0; 149,4; 140,3; 114,8; 41,9; 20,5. MS EI: m/z (I, %): 187 [M]<sup>+</sup> (99,5), 174 (9), 173 [M–CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (8), 172 [M–CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100), 154 [M–SH]<sup>+</sup> (9), 112 (42), 87 (5), 86 (6), 78 (9), 74 (8), 72 [SC<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (10), 70 (9), 69 (18), 68 (11), 60 (17), 59 [C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> (3), 56 [SC<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (2), 55 (24), 53 (15), 45 (9), 43 (28), 42 (19), 41 (11), 39 (25). Найдено: С 38,45; Н 4,80. С<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено: С 38,48; Н 4,84.

#### Синтез 5-бензиламино-2-(металлилсульфанил)-1,3,4-тиадиазол (3)

Смесь соединения 2 (0,7 г, 4 ммоль) эквимолярного количества бензоилхлорида 0,44 мл (4 ммоль) и 1,21 мл (4 ммоль) триэтиламина в 20 мл безводного диоксана перемешивают в течение 12 ч, отфильтровывают, промывают 5 мл диоксана. Растворитель отгоняют под вакуумом, остаток промывают 5 мл воды от примеси триэтиламмоний хлорида, просушивают и перекристаллизовывают из *i*-PrOH. Получают 0,83 г (77 %) соединения 3 в виде длинных белых игл с т. пл. 138–140 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, м. д., J/Гц): 13,13 (уш. с., 1H, NH); 8,15–8,08 (м, 2H, H<sub>аром.</sub>); 7,67 (т, <sup>3</sup>J = 7,4 Гц, H<sub>аром.</sub>); 7,57 (т, 2H, <sup>3</sup>J = 7,7 Гц, H<sub>аром.</sub>); 4,98–5,00 (м, 1H, =CH<sub>2</sub>); 4,91–4,92 (м, 1H, =CH<sub>2</sub>); 3,89 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>); 1,83 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, м. д.): 165,1; 159,9; 158,4; 139,96; 133,0; 131,2; 130,3; 128,6; 128,5; 128,4; 115,2; 40,95; 20,6. Найдено: С, 53,54; Н, 4,48. С<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено: С, 53,58; Н, 4,50.

#### Синтез бензоил(5-(иодметил)-5-метил-5,6-дигидро-2,3-б[1,3,4]тиадиазол-4-ий-2-ил)амида (5a)

К раствору 0,25 г (0,9 ммоль) соединения 3 в 1 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> прибавляют при перемешивании 0,46 г (1,8 ммоль) иода в виде 8,3 мл насыщенного раствора в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55,34 мг/мл). Выдерживают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 48 ч, растворитель испаряют, оставшееся черное масло растворяют в 15 мл ацетона, прибавляют избыток NaI и 5 мл Et<sub>2</sub>O по каплям. Через 24 часа при –17 °С отфильтровывают образовавшийся осадок и перекристаллизовывают из EtOH. Получают 0,28 г (72 %) соединения 5a в виде прозрачных желтых кристаллов с т. пл. 182 °С. ИК-спектр, (ν, см<sup>-1</sup>): 1533 (C=O), 1499, 1485, 1454, 1381, 1373, 1303, 1082, 882, 725, 705, 691. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, м. д., J/Гц): 8,14 (д, 2H, <sup>3</sup>J = 7,8 Гц, H<sub>аром.</sub>); 7,73 (т, 1H, <sup>3</sup>J = 7,3 Гц, H<sub>аром.</sub>); 7,61 (т, 2H, <sup>3</sup>J = 7,7 Гц, H<sub>аром.</sub>); 4,09 (с, 2H, CH<sub>2</sub>I); 3,95 (д, 2H, <sup>2</sup>J = 11,3 Гц, 6-CH<sub>2</sub>); 3,79 (д, 2H, <sup>2</sup>J = 11,3 Гц, 6-CH<sub>2</sub>); 1,90 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, м. д.): 178,2; 172,1; 162,9; 136,7; 131,2; 128,3 (2C); 128,1 (2C); 71,6; 44,9; 23,8; 13,5. Найдено: С, 37,44; Н, 2,85. С<sub>13</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено: С, 37,42; Н, 2,90.

#### Синтез бензоил(5-(бромметил)-5-метил-5,6-дигидро-2,3-б[1,3,4]тиадиазол-4-ий-2-ил)амида (5b)

К раствору 0,25 г (0,9 ммоль) соединения 3 в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> по каплям при перемешивании и охлаждении до 0 °С прибавляют раствор 0,072 мл Br<sub>2</sub> в 3 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакционную смесь выдерживают 48 ч при комнатной температуре, растворитель испаряют, маслообразный остаток рас-

творяют в ацетоне. Выпавший бесцветный осадок отфильтровывают и просушивают. Получают 0,27 г (79 %) соединения **5b** с т. пл. 240 °С. ИК-спектр, ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 2679, 1651 (C=O), 1548, 1499, 1454, 1451, 1425, 1371, 1323, 1003, 1271, 1227, 1086, 1074, 901, 716, 694, 685. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8,14 (д, 2H,  $^3J = 7,0$  Гц,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,73 (т, 1H,  $^3J = 7,4$  Гц,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 7,61 (т, 2H,  $^3J = 7,7$  Гц,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 4,20 (д.д, 2H,  $^2J = 21,8$  Гц,  $^4J = 11,9$  Гц,  $\text{CH}_2\text{I}$ ); 4,07 (д. д, 2H,  $^4J = 11,9$  Гц,  $^4J = 10,0$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ); 1,87 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ , м. д.): 172,3; 167,5; 164,3; 133,8; 130,4; 128,8 (2C); 128,7 (2C); 72,9; 44,4; 38,6; 23,6. Найдено: С, 42,02; Н, 3,19.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{OS}_2$ . Вычислено: С, 42,17; Н, 3,27.

**ИК-спектр** соединений **5a,b** записывали на ИК-Фурье спектрометре Shimadzu IR Affinity-1S в таблетке KBr в области 4000–400  $\text{см}^{-1}$ .

**Масс-спектры** (ЭУ, 70 эВ) сняты на хромато-масс-спектрометре фирмы SHIMADZU GCMS QP-2010 Ultra (пики с интенсивностью менее 5 % не учитывались).

**Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР и  $^{13}\text{C}$  ЯМР** записаны на приборе Bruker Avance-500 (внутренний стандарт – TMS).

**Элементный анализ** на С и Н выполнен на элементном анализаторе Carlo Erba CHNS-O EA 1108.

**Рентгеноструктурный анализ (РСА)** кристалла **5a** проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре D8 QUEST фирмы Bruker ( $\text{Mo K}_\alpha$ -излучение,  $\lambda = 0,71073$  Å, графитовый монохроматор). Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены с помощью программ SMART и SAINT-Plus [23]. Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены с помощью программ SHELXL/PC [24] OLEX2 [25]. Структуры определены прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положение атомов водорода уточняли по модели наездника ( $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1,2U_{\text{эвб}}(\text{C})$ ). Кристаллографические данные и результаты уточнения структур приведены в табл. 1, геометрические характеристики соединения **5a** – в табл. 2.

Таблица 1  
Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры **5a**

Параметр	Соединение <b>5a</b>
Формула	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{IS}_2\text{O}$
$M$	417,28
$T$ , К	293,15
Сингония	Моноклинная
Пр. группа	P21/c
$a$ , Å	9,768(5)
$b$ , Å	10,984(5)
$c$ , Å	14,299(6)
$\alpha$ , °	90,00
$\beta$ , °	101,54(2)
$\gamma$ , °	90,00
$V$ , Å <sup>3</sup>	1503,2(12)
$Z$	4
$\rho$ (выч.), г/см <sup>3</sup>	1,844
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	2,406
$F(000)$	816,0
Размер кристалла, мм	0,5 × 0,48 × 0,08
Область сбора данных по $2\theta$ , град.	5,94 до 68,78
Интервалы индексов отражений	$-15 \leq h \leq 15$ , $-17 \leq k \leq 17$ , $-22 \leq l \leq 21$
Измерено отражений	38748
Независимых отражений	6316 [ $R_{\text{int}} = 0,0256$ , $R_{\text{sigma}} = 0,0187$ ]
$R_{\text{int}}$	0,0256
Переменных уточнения	182

Окончание табл. 1

Параметр	Соединение 5a
GOOF	1,035
R-факторы по $F^2 > 2\sigma(F^2)$	$R_1 = 0,0378$ , $wR_2 = 0,0896$
R-факторы по всем отражениям	$R_1 = 0,0562$ , $wR_2 = 0,0984$
Остаточная электронная плотность (min/max), e/Å <sup>3</sup>	1,32/-2,00

Таблица 2

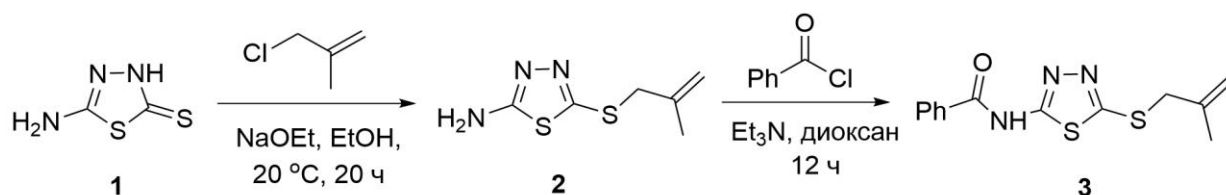
Длины связей и валентные углы в соединении 5a

Связь	$d$ , Å	Угол	$\omega$ , град.
I(1)–C(6)	2,141(3)	C(3)C(6)I(1)	116,08(16)
N(1)–C(3)	1,481(3)	N(1)C(3)C(6)	109,17(18)
O(1)–C(7)	1,253(3)	O(1)C(7)N(3)	124,34(19)
N(3)–C(7)	1,347(3)	N(3)C(7)C(11)	116,30(18)
N(3)–C(2)	1,331(2)	N(3)C(2)S(1)	128,85(14)
N(2)–N(1)	1,361(2)	N(2)N(1)C(3)	121,85(17)
S(1)–C(2)	1,810(2)	C(1)S(1)C(2)	87,14(10)
S(1)–C(1)	1,713(2)	S(1)C(1)S(2)	132,84(13)
S(2)–C(1)	1,715(2)	N(1)C(1)S(2)	115,70(15)
S(2)–C(4)	1,828(2)	C(1)S(2)C(4)	90,33(11)

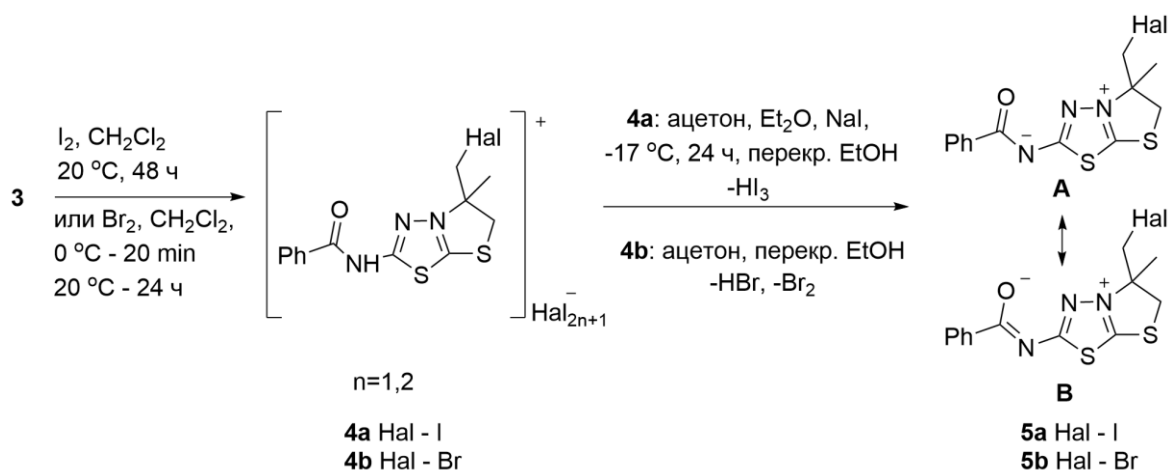
Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (№ 2168623; deposit@ccdc.cam.ac.uk; <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

### Обсуждение результатов

Ранние исследования электрофильной циклизации алкенилсульфанилпроизводных различных тиазоловых систем показывают аннелирование пяти- или шестичленных циклов в зависимости от строения алкенильного радикала и природы тиазолового гетероцикла [14, 20, 26]. Было продемонстрировано, что S-аллилпроизводные 1,3,4-тиадиазолов реагируют с иодом и бромом неселективно с образованием смеси солей 5,6-дигидро-1,3,4-тиадиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия и 6,7-дигидро-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния [14]. Также показано, что наличие аминогруппы в 5-амино-2-аллилсульфанил-1,3,4-тиадиазоле препятствует протеканию циклизации под действием иода и брома, существенно снижая выход смеси продуктов реакции. Замена аминогруппы на бензоиламиногруппу, способствует повышению выхода продуктов галогенциклизации [27]. В настоящей работе 5-(бензоиламино)-2-(металлилсульфанил)-1,3,4-тиадиазол (**3**) был получен последовательными алкилированием и ацилированием 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (**1**).



Металлилсульфанил-1,3,4-тиадиазол (**3**) был исследован в реакциях циклизации под действием иода и брома. В данном случае, в отличие галогенциклизации аллилсульфанилпроизводного, реакция протекает с преимущественным аннелированием тиазолового цикла и образованием иодида или бромида 2-бензоиламино-5-галогенметил-5-метил-5,6-дигидро-1,3,4-тиадиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия (**4a,b**).



Примечательным является также, что реакция не останавливается на стадии получения солей **4a,b**. В результате дальнейшего отщепления HBr и HI<sub>3</sub> образуются цвиттерионные бензоил(5-(галогенметил)-5-метил-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазол-4-ий-2-ил)амиды (**5a,b**). В ИК-спектрах соединений **5a,b** наблюдаются характерные для вторичных амидов интенсивные полосы при 1304, 1533 см<sup>-1</sup> и при 1303, 1548, 1651 см<sup>-1</sup> соответственно [28].

Исследование соединения **5a** методом РСА показывает, что структура имеет практически плоское строение, из плоскости значительно выступают только метильная группа (торсионный угол C5–C3–C4–N1 составляет 117.5(2) Å) и иодметиленовый фрагмент (торсионный угол C6–C3–N1–C4 составляет 122.5(2) Å), амидная группировка за счет наличия короткого контакта S1…O1 (2.44 Å) лежит в плоскости тиадиазолового цикла, бензольное кольцо слегка развернуто относительно плоскости конденсированных циклов и амидной группировки, торсионный угол N3–C7–C11–C12 составляет всего 14.7(3) ° (рис. 1).

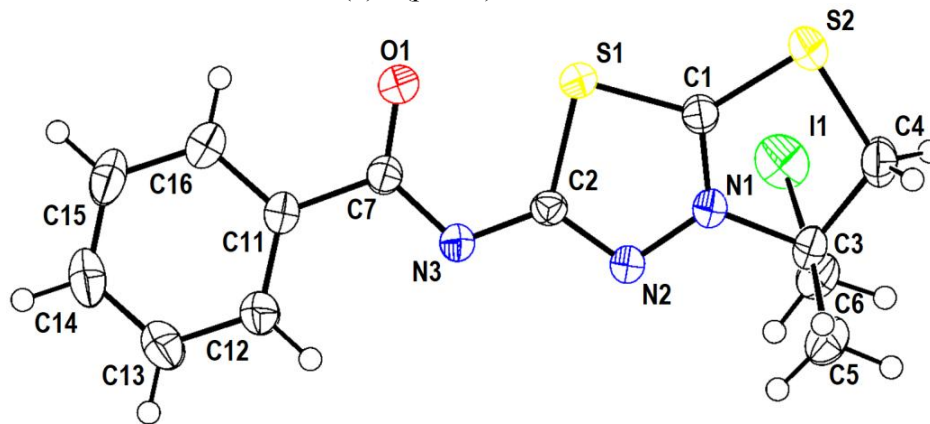


Рис. 1. Строение соединения **5a**

Соединение **5a** кристаллизуется в моноклинной кристаллической решетке, характеризующейся большим разнообразием внутри- и межмолекулярных коротких контактов S1…O1 (2,44 Å), O1…C4 (2,44 Å) и слабых водородных связей N…H–C, S…H–C, O…H–C, величины которых варьируются в пределах 2,35–2,97 Å (рис. 2). Плотность кристаллической решетки 1,844 г/см<sup>3</sup>, что существенно меньше, чем у похожих структур, кристаллизующихся в форме трийодидов [14, 20]. Следует отметить координацию атома иода иодметиленового заместителя над тиазоло-тиадиазоловой системой за счет короткого контакта I1…C1 (3,66 Å), чего не наблюдается для похожих структур, в случае наличия трийодид-аниона и отсутствия возможности для формирования цвиттерионной структуры [14]. Таким образом, атом иода, очевидно, оказывается недоступен для образования коротких контактов и галогенных связей с противоионом, что способствует отрыву молекулы HI<sub>3</sub> и образованию цвиттерионного соединения **5a**.

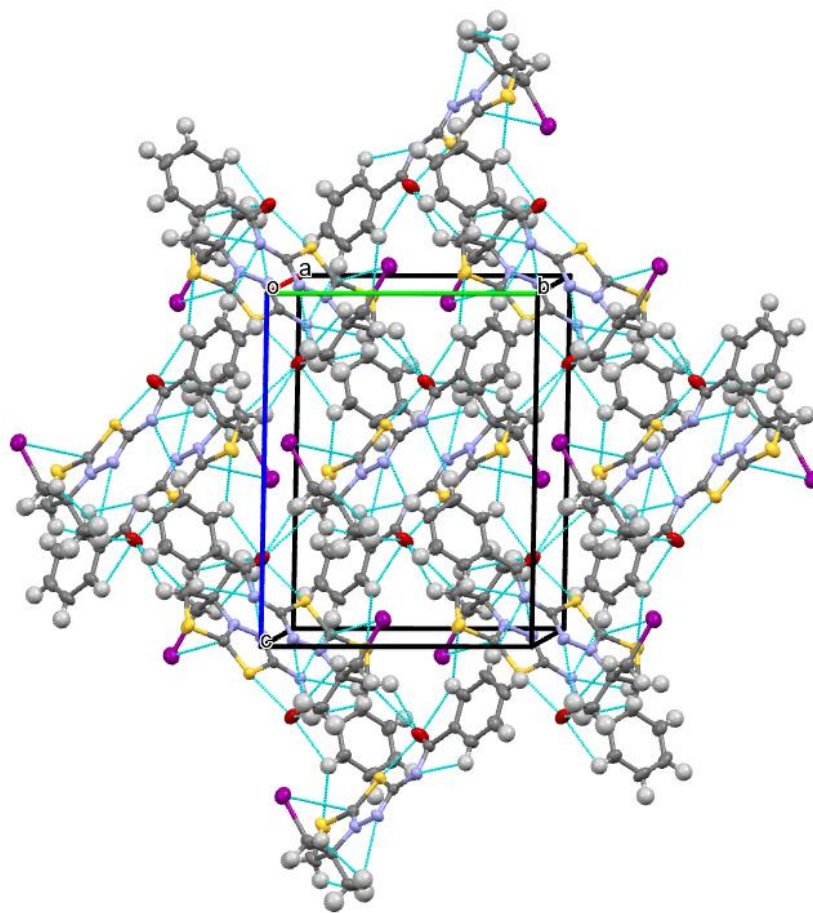


Рис. 2. Вид кристаллической решетки цвиттериона 5a вдоль оси a

### Выводы

Впервые получены цвиттерионные бензоил(5-(галогенметил)-5-метил-5,6-дигидро-1,3,4-тиадиазол-4-ий-2-ил)амиды при взаимодействии 5-(бензоиламино)-2-(металлилсульфанил)-1,3,4-тиадиазола с иодом и бромом. Молекула бензоил(5-(иодметил)-5-метил-5,6-дигидро-1,3,4-тиадиазол-4-ий-2-ил)амида имеет практически плоское строение за исключением выступающих из плоскости иодметиленового и метильного заместителей и кристаллизуется в моноклинной кристаллической решетке, формируемой внутри- и межмолекулярными контактами  $S1 \cdots O1$ ,  $O1 \cdots C4$  и водородными связями  $N \cdots H-C$ ,  $S \cdots H-C$ ,  $O \cdots H-C$ .

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, FENU-2020-0019

### Литература

1. Synthesis of New, Highly Luminescent *Bis*(2,2'-bithiophen-5-yl) Substituted 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-Thiadiazole and 1,2,4-Triazole / A.S. Kostyuchenko, V. L. Yurpalov, A. Kurowska et al. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2014. No. 10. P. 1596–1602. DOI: 10.3762/bjoc.10.165.
2. Biological Activities of Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole Derivatives: a Review / B.A. Bhongade, S. Talath, R.A. Gadad et al. // *J. Saudi Chem. Soc.* 2016. Vol. 20. P. S463–S475. DOI: 10.1016/j.jscs.2013.01.010.
3. Synthesis, Characterization and Evaluation of Anticancer Activity of Some New Schiff Bases of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives / A. Naskar, T. Singha, T. Guria et al. // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 7, I3. P. 397–402.
4. Kalantarian S.J., Kefayati H., Montazeri N. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel *tris*-Thiadiazole Derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* 2022. P. 1–7 DOI: 10.1002/jhet.4466.

5. Kaur P. 1,3,4-Thiadiazole and its Derivatives: a Review on Biological Activities // *Int. J. Un-ivers. Pharm. Bio Sci.* 2017. Vol. 3(6). P. 246–280.
6. 1,3,4-Thiadiazole: A Biologically Active Scaffold / H. Khalilullah, M.M. Khan, D. Mahmood et al. // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 6. P. 8–15.
7. Janowska S., Paneth A., Wujec M. Cytotoxic Properties of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives – A Review, *Molecules*. 2020. Vol. 25. P. 4309–4349. DOI: 10.3390/molecules25184309.
8. Synthesis of 2-Amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazole Derivatives and Evaluation of Their Antide-pressant and Anxiolytic Activity / F. Clerici, D. Pocar, M. Guido et al. // *J. Med. Chem.* 2001. Vol. 44. P. 931–936. DOI: 10.1021/jm001027w.
9. Synthesis and Antitumor Activity of New Sulfonamide Derivatives of Thiadiazolo[3,2-*a*]pyrimidines / N.S. El-Sayed, E.R. El-Bendary, S.M. El-Ashry et al. // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. P. 3714–3720. DOI:10.1016/j.ejmech.2011.05.037.
10. Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles with Antiproliferative Activity Against Primary and Gemcita-bine-resistant Pancreatic Cancer Cells / S. Cascioferro, G.L. Petri, B. Parrino et al. // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 189. P. 112088. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112088.
11. Synthesis and Biological Activities of 3,6-Disubstituted-1,2,4-triazolo-1,3,4- thiadiazole Deriva-tives / L. Lin, H. Liu, D. Wang et al. // *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 2018. Vol. 31. P. 481–489. DOI: 10.4314/bcse.v31i3.12.
12. Synthesis and Anticancer Activity of Novel 3,6-Disubstituted 1,2,4-Triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole Derivatives / G. Charitos, D.T. Trafalis, P. Dalezis, et al. // *Arabian J. Chem.* 2019. Vol. 12. P. 4784–4794. DOI: 10.1016/j.arabjc.2016.09.015.
13. Anti-biofilm Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@C18-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-4-ium-2-thiolate Derivative Core-shell Nanocoatings / R. Olar, M. Badea, C. Maxim et al. // *Materials*. 2020. Vol. 13. P. 4640–4654. DOI: 10.3390/ma13204640.
14. Tarasova N.M., Kim D.G., Slepukhin P.A. Halocyclization of S- and N-alkenyl Derivatives of 5-Methyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015. Vol. 51. P. 923–928. DOI: 10.1007/s10593-015-1797-z.
15. Aggarwal T., Kumar S., Verma A.K. Iodine-mediated Synthesis of Heterocycles via Electro-philic Cyclization of Alkynes / *Org. Biomol. Chem.* 2016. Vol. 14. P. 7639–7653. DOI: 10.1039/C6OB01054G.
16. Ynamides Enabled 6-, 7-, and 8-Endo-dig Iodocyclization of Ethoxyethyl Ethers: Rapid Con-struction of Medium-sized Oxacycles at Room Temperature / T. Okitsu, A. Namura, S. Kondo et al. // *Org. Chem. Front.* 2020. Vol. 7. P. 879–884. DOI: 10.1039/D0QO00153H.
17. Halogen-Induced Controllable Cyclizations as Diverse Heterocycle Synthetic Strategy / H. Chi-na, R. Kumar, K. Kikushima et al. // *Molecules*. 2020. Vol. 25. P. 6007–6039. DOI: 10.3390/molecules25246007.
18. Halonium-Induced Polyene Cyclizations / A.C.A. D’Hollander, L. Peillon, T.D. Grayfer et al. // *Synthesis (Germany)*. 2019. Vol. 51. P. 1753–1769. DOI: 10.1055/s-0037-1612254.
19. Batchu H., Bhattacharyya S., Batra S. Iodine-Mediated Intramolecular Electrophilic Aromatic Cyclization in Allylamines: A General Route to Synthesis of Quinolines, Pyrazolo[4,3-*b*]pyridines, and Thieno[3,2-*b*]pyridines // *Org. Lett.* 2012. Vol. 14. P. 6330–6333. DOI: 10.1021/ol303109m.
20. Kim D.G., Sudolova N.M., Slepukhin P.A. Investigation of the Halocyclization of S- and N-allyl Derivatives of 2-Benzothiazolethione / *Chem. Heterocycl. Comd.* 2011. Vol. 47. P. 631–635. DOI: 10.1007/s10593-011-0808-y.
21. Kut M.M., Onysko M.Yu. Synthesis of Functionalized Azolo(azino)quinazolines by Electro-philic Cyclization (Microreview) / *Chem. Heterocycl. Compd.* 2021. Vol. 57. P. 528–530. DOI: 10.1007/s10593-021-02937-z.
22. Halocyclization of Olefinic 1,3-Dicarbonyls and Olefinic Amides in Aqueous Media Open in Air at Room Temperature / T.-T. Cao, W.-K. Zhang, F.-H. Qin et al. // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2020. Vol. 8. P. 16946–16951. DOI: 10.1021/acssuschemeng.0c06586.
23. Bruker. SMART and SAINT-Plus. Versions 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 1998.
24. Bruker. SHELXTL/PC. Versions 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Display-ing Crystal Structures from Diffraction Data. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 1998.



25. OLEX2: Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea et al. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339–341. DOI: 10.1107/S0021889808042726.

26. Noncovalent Bonds, Spectral and Thermal Properties of Substituted Thiazolo[2,3-*b*][1,3,4]thiazinium Triiodides / I. Yushina, N. Tarasova, D. Kim et al. // Crystals. 2019. Vol. 9. P. 506–519. DOI: 10.3390/cryst9100506.

27. Тарасова Н.М., Ким Д.Г., Шарутин В.В. Взаимодействие 5-замещенных 2-(аллилсульфанил)-1,3,4-тиадиазолов с галогенами / Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2016. Т. 8, № 4. С. 5–10. DOI: 10.14529/chem160401.

28. Преч Э. Определение строения органических соединений / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аф- фольтер. М.: Мир, 2006. 440 с.

**Тарасова Наталья Михайловна** – кандидат химических наук, доцент, кафедра теоретической и прикладной химии, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: tarasovanm@susu.ru.

**Ким Дмитрий Гымнанович** – доктор химических наук, профессор, кафедра теоретической и прикладной химии, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: kimdg@susu.ru.

**Шарутин Владимир Викторович** – доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник управления научной и инновационной деятельности, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: sharutinvv@susu.ru

Поступила в редакцию 1 апреля 2022 г.

DOI: 10.14529/chem220309

## SYNTHESIS OF NEW ZWITTERIONIC BENZOYL(5-(HALOMETHYL)-5-METHYL-5,6-DIHYDROTHIAZOLO[2,3-*b*][1,3,4]THIADIAZOLE-4-IUM-2-YL) AMIDES

*N.M. Tarasova, tarasovanm@susu.ru*

*D.G. Kim, kimdg@susu.ru*

*V.V. Sharutin, sharutinvv@susu.ru*

*South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation*

Synthesis of 5-(benzoylamino)-2-(methallylsulfanyl)-1,3,4-thiadiazole (**2**) was carried out by interaction of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thion with methallyl chloride in ethanol in the presence of sodium ethylate and subsequent acylation of the amino group with benzoyl chloride. It has been shown for the first time that electrophilic cyclization of thiadiazole (**2**) under action of iodine and bromine in dichloromethane proceeds to form the corresponding derivatives of 2-benzoylamino-5-halomethyl-5-methyl-5,6-dihydrothiazolo[2,3-*b*][1,3,4]thiadiazolium. Upon further isolation of the reaction products from acetone solutions, dehydrohalogenation occurs with the formation of zwitterionic benzoyl(5-(halomethyl)-5-methyl-5,6-dihydrothiazolo[2,3-*b*][1,3,4]thiadiazol-4-ium-2-yl)amides. The structure of the obtained compounds has been studied by GCMS, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR methods. Furthermore, the crystal structure of compound **5a** has been characterized by X-ray diffraction analysis. From the X-ray data performed on an automatic four-circle D8 Quest Bruker diffractometer (MoK $\alpha$  radiation,  $\lambda = 0.71073$  Å, graphite monochromator) at 293 K it follows that compound **5a** crystallizes in a monoclinic crystal lattice. The unit cell consists of four C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>IS<sub>2</sub>O units. Parameters of the zwitterion **5a** cell:  $a = 9.768(5)$ ,  $b = 10.984(5)$ ,  $c = 14.299(6)$  Å;  $\beta = 101.54(2)$  deg.;  $V = 1503.2(12)$  Å<sup>3</sup>. The crystal structure of compound **5a** is formed due to intra- and intermolecular short contacts S1 $\cdots$ O1 (2.44 Å), O1 $\cdots$ C4 (2.44 Å), as well as a large number of weak hydrogen bonds N $\cdots$ H-C, S $\cdots$ H-C, O $\cdots$ H-C in the range of 2.35–2.97 Å. The iodine atom of the iodomethylene substituent is located above



the condensed heterocyclic system, forming a single weak intramolecular contact  $\text{H}\cdots\text{C1}$  (3.66 Å) with the bridging carbon atom of the thiazolo-thiadiazole system. Complete tables of coordinates of atoms, bond lengths and valence angles for structure **5a** are deposited in the Cambridge Structural Data Bank (No. 2168623; deposit@ccdc.cam.ac.uk; <https://www.ccdc.cam.ac.uk>).

**Keywords:** 5-(benzoylamino)-2-(methallylsulfanyl)-1,3,4-thiadiazole, 5,6-dihydrothiazolo[2,3-b][1,3,4]thiadiazolium, benzoyl(5-(halomethyl)-5-methyl-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b][1,3,4]thiadiazol-4-ium-2-yl)amide, synthesis, structure, X-ray diffraction analysis.

### References

1. Kostyuchenko A.S., Yurpalov L.V., Kurowska A., Domagala W., Pron A., Fisyuk A.S. Synthesis of New, Highly Luminescent Bis(2,2'-bithiophen-5-yl) Substituted 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-Thiadiazole and 1,2,4-Triazole. *Beilstein J. Org. Chem.* 2014;10:1596–602. DOI:10.3762/bjoc.10.165.
2. Bhongade B.A., Talath S., Gadad R.A., Gadad A.K. Biological Activities of Imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole Derivatives: A Review. *J. Saudi Chem. Soc.* 2016;20:S463–S475. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319610313000136>.
3. Naskar A., Singha T., Guria T., Singh J., Kumar A., Maity T.K. Synthesis, Characterization and Evaluation of Anticancer Activity of Some New Schiff Bases of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015;7:397–402.
4. Kalantarian S.J., Kefayati H., Montazeri N. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel Tris-thiadiazole Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* 2022: 1–7. <https://doi.org/10.1002/jhet.4466/>
5. Kaur P. 1,3,4-Thiadiazole and its Derivatives: a Review on Biological Activities. *Int. J. Univers. Pharm. Bio Sci.* 2017;3(6): 246–280.
6. Khalilullah H., Khan M.M., Mahmood D., Akhtar J., Elhassan G. 1,3,4-Thiadiazole: A Biologically Active Scaffold. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014;6:8–15.
7. Janowska S., Paneth A., Wujec M. Cytotoxic Properties of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives – A Review. *Molecules.* 2020;25(18):4309–4349. DOI: 10.3390/molecules25184309.
8. Clerici F., Pocar D., Guido M., Loche A., Perlini V., Brufani M. Synthesis of 2-Amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazole Derivatives and Evaluation of Their Antidepressant and Anxiolytic Activity. *J. Med. Chem.* 2001;44(6): 931–936. DOI: 10.1021/jm001027w.
9. El-Sayed N.S., El-Bendary E.R., El-Ashry S.M., El-Kerdawy M.M. Synthesis and Antitumor Activity of New Sulfonamide Derivatives of Thiadiazolo[3,2-a]pyrimidines. *Eur. J. Med. Chem.* 2011;46(9):3714–3720. DOI:10.1016/j.ejmech.2011.05.037.
10. Cascioferro S., Petri G.L., Parrino B., Carbone D., Funel N., Bergonzini C., Mantini G., Dekker H., Geerke D., Peters G.J., Cirrincione G., Giovannetti E., Diana P. Imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles with Antiproliferative Activity Against Primary and Gemcitabine-resistant Pancreatic Cancer Cells. *Eur. J. Med. Chem.* 2020;189:112088. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112088.
11. Lin L., Liu H., Wang D., Hu Y., Wei X. Synthesis and Biological Activities of 3,6-Disubstituted-1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazole Derivatives. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 2018;31:481–489.
12. Charitos G., Trafalis D.T., Dalezis P., Potamitis C., Sarli V., Zoumpoulakis P., Camoutsis C. Synthesis and Anticancer Activity of Novel 3,6-Disubstituted 1,2,4-Triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole Derivatives. *Arabian J. Chem.* 2019;12(8):4784–4794. DOI: 10.1016/j.arabjc.2016.09.015.
13. Olar R., Badea M., Maxim C., Grumezescu A.M., Bleotu C., Măruțescu L., Chifiriuc M. Antibiofilm Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@C18-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-4-ium-2-thiolate Derivative Core-shell Nano-coatings. *Materials.* 2020;13(20):4640–4654. DOI: 10.3390/ma13204640.
14. Tarasova N.M., Kim D.G., Slepukhin P.A. Halocyclization of S- and N-Alkenyl Derivatives of 5-Methyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015;51(10):923–928. DOI: 10.1007/s10593-015-1797-z.
15. Aggarwal T., Kumar S., Verma A.K. Iodine-mediated Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes. *Org. Biomol. Chem.* 2016;14(32):7639–7653. DOI: 10.1039/C6OB01054G.
16. Okitsu T., Namura A., Kondo S., Tada S., Yanagida M., Wada A. Ynamides Enabled 6-, 7-, and 8-Endo-dig Iodocyclization of Ethoxyethyl Ethers: Rapid Construction of Medium-sized Oxacycles at Room Temperature. *Org. Chem. Front.* 2020;7(6):879–884. DOI: 10.1039/D0QO00153H.
17. China H., Kumar R., Kikushima K., Dohi T. Halogen-Induced Controllable Cyclizations as Diverse Hetero-cycle Synthetic Strategy. *Molecules.* 2020;25(24):6007–6039.

18. D'Hollander A.C.A., Peilleron L., Grayfer T.D., Cariou K. Halonium-Induced Polyene Cyclizations. *Synthesis (Germany)*. 2019;51:1753–1769.
19. Batchu H., Bhattacharyya S., Batra S. Iodine-Mediated Intramolecular Electrophilic Aromatic Cyclization in Allylamines: A General Route to Synthesis of Quinolines, Pyrazolo[4,3-*b*]pyridines, and Thieno[3,2-*b*]pyridines. *Org. Lett.* 2012;14(24):6330–6333. DOI: 10.1021/ol303109m.
20. Kim D.G., Sudolova N.M., Slepudin P.A. Investigation of the Halocyclization of S- and N-Allyl Derivatives of 2-Benzothiazolethione. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2011;47(5):31–635. DOI: 10.1007/s10593-011-0808-y.
21. Kut M.M., Onysko M.Yu. Synthesis of Functionalized Azolo(azino)quinazolines by Electrophilic Cyclization (microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* 2021;57(5):528–30. DOI: 10.1007/s10593-021-02937-z.
22. Cao T.T., Zhang W.K., Qin F.H., Kang Q.Q., Dong Y., Li Q., Kang C., Wei W. Halocyclization of Olefinic 1,3-Dicarbonyls and Olefinic Amides in Aqueous Media Open in Air at Room Temperature. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2020;8(45):16946–16951. DOI: 10.1021/acssuschemeng.0c06586.
23. Bruker. SMART and SAINT-Plus. Versions 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 1998.
24. Bruker. SHELXTL/PC. Versions 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 1998.
25. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. OLEX2: a Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program. *J. Appl. Cryst.* 2009;42:339–341. DOI: 10.1107/S0021889808042726.
26. Yushina I.D., Tarasova N.M., Kim D.G., Sharutin V.V., Bartashevich E.V. Noncovalent Bonds, Spectral and Thermal Properties of Substituted Thiazolo[2,3-*b*][1,3]thiazinium Triiodides. *Crystals*. 2019;9(10):506–519.
27. Tarasova N.M., Kim D.G., Sharutin V.V. Interaction of 5-Substituted 2-(Allylsulfanyl)-1,3,4-thiadiazoles with Halogens. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chemistry*. 2016;8(4):5–10. (In Russ.).
28. Perch E. *Opredelenie Stroeniya Organicheskikh Soedineniy* [Structure Determination of Organic Compounds]. Moscow, Mir, 2006, 440 p.

Received 1 April 2022

#### ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Тарасова Н.М., Ким Д.Г., Шарутин В.В. Синтез новых цвиттерионных бензоил(5-(галогенметил)-5-метил-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазол-4-ий-2-ил) амидов // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2022. Т. 14, № 3. С. 82–91. DOI: 10.14529/chem220309

#### FOR CITATION

Tarasova N.M., Kim D.G., Sharutin V.V. Synthesis of new zwitterionic benzoyl(5-(halomethyl)-5-methyl-5,6-dihydrothiazolo[2,3-*b*][1,3,4]thiadiazole-4-ium-2-yl) amides. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chemistry*. 2022;14(3):82–91. (In Russ.). DOI: 10.14529/chem220309